

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Orgaran, 750 unités anti-Xa, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Orgaran contient du danaparoïde sodique, un mélange non-héparinique de glucosaminoglycuronanes sulfatés de faible poids moléculaire, préparé à partir de muqueuses animales ; il contient du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane ainsi qu'une petite quantité du sulfate de chondroïtine.

Une ampoule (0,6 ml) contient 750 unités anti-Xa de danaparoïde sodique, correspondant à 1 250 unités anti-Xa par ml. L'unité d'anti-Xa est dérivée de l'étalon international de l'héparine dans un système tampon contenant de l'antithrombine.

Excipient à effet notoire : Sulfite de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution injectable aqueuse, stérile, isotonique, limpide, incolore à jaune claire, de pH 7.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention et traitement des troubles thromboemboliques chez les patients nécessitant un traitement anticoagulant parentéral urgent car ils présentent une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) ou ont un antécédent de ce trouble.

4.2. Posologie et mode d'administration

Dans cette indication thérapeutique, il existe plusieurs schémas posologiques, en fonction de l'affection sous-jacente et des troubles hémostatiques qui y sont associés.

Il existe une relation linéaire entre l'activité anti-Xa plasmatique et la dose d'Orgaran administrée. Le suivi de l'activité anti-facteur Xa plasmatique n'est en général pas nécessaire. Toutefois, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 90 kg, il est recommandé d'effectuer un contrôle une ou deux fois par semaine, lors du traitement intraveineux ou sous-cutané de routine, afin d'exclure, respectivement, toute accumulation du médicament ou une posologie insuffisante. Le contrôle de l'activité anticoagulante doit s'effectuer à l'aide d'un test fonctionnel anti-facteur Xa basé sur un substrat peptidique chromogène spécifique. Dans ce test, Orgaran sera utilisé comme étalon pour établir la courbe de référence.

- *Prévention de la thromboembolie :*

Chez les patients souffrant de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) sans thromboembolie (c.-à-d. d'une TIH isolée), les recommandations posologiques dépendent du risque thrombotique.

Chez les patients ayant un antécédent de TIH (> 3 mois avant l'hospitalisation en cours), les recommandations posologiques sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux patients sans TIH.

- En général pour les patients ayant un poids corporel ≤ 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée deux fois par jour pendant 14 jours maximum, sauf si une administration plus longue est nécessaire chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'autre traitement antithrombotique acceptable ;
- Pour les patients ayant un poids corporel > 90 kg : 750 unités anti-Xa 3 fois par jour ou 1250 unités anti-Xa deux fois par jour ;
- Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale, il est recommandé de commencer le traitement en préopératoire, en veillant à ce que la dernière dose soit administrée 1 à 4 heures avant l'intervention.

Chez les patients présentant une TIH aiguë (≤ 3 mois), à savoir les patients qui ont des anticorps antiplaquettaires circulants induits par l'héparine (HBPM), il est nécessaire d'administrer des doses quotidiennes plus élevées : 2 250 - 3 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée, à répartir en trois doses (toutes les 8 heures), administrées pendant 7 à 10 jours, sauf si une administration plus longue s'impose chez des patients pour lesquels il n'existe aucun autre traitement antithrombotique acceptable. Le choix du schéma posologique doit prendre en compte le poids corporel et la survenue de saignements. De manière générale, il est recommandé d'administrer une dose de charge sous forme de bolus intraveineux, administrée au même moment et dans une quantité équivalente à la première dose sous-cutanée fractionnée. Si le risque hémorragique est élevé ou si le patient saigne activement, ou encore s'il a reçu récemment une dose d'héparine ou d'héparine de bas poids moléculaire, la dose de charge sous forme de bolus intraveineux doit être supprimée. Chez les patients qui ne présentent pas de risque hémorragique accru, le schéma de perfusion intraveineux (voir rubrique 'Traitement des troubles thromboemboliques et prévention de la thrombose durant une thérapie de substitution rénale continue') constitue une option alternative, en particulier lorsque le patient n'a pas été traité pendant plus de 24 heures, ou si l'examen Doppler/l'échographie de des extrémités révèlent un phénomène thromboembolique masqué (subclinique).

Les taux anti-Xa plasmatiques visés ne doivent pas dépasser 0,8 unité anti-Xa/ml à l'état d'équilibre. Chez les patients qui saignent activement, sauf si ce problème a justifié l'intervention chirurgicale, les taux anti-Xa plasmatiques visés ne doivent pas dépasser 0,4 unité anti-Xa/ml à l'état d'équilibre.

- *Traitement des troubles thromboemboliques et prévention de la thrombose durant une thérapie de substitution rénale continue :*

2 250 unités anti-Xa (1 500 unités anti-Xa pour les patients d'un poids corporel < 55 kg ; 3 750 unités anti-Xa en cas de poids corporel > 90 kg) en bolus intraveineux, puis une perfusion intraveineuse de 400 unités anti-Xa /h pendant 4 heures, ensuite 300 unités anti-Xa/h pendant 4 heures et enfin une perfusion d'entretien de 150-200 unités anti-Xa/h pendant 5 à 7 jours, à moins qu'une prolongation du traitement ne soit nécessaire chez les patients pour lesquels il n'existe aucun autre traitement antithrombotique acceptable. Si l'on estime que ce schéma intraveineux ne doit pas être prolongé, les patients peuvent passer à un anticoagulant oral ou à Orgaran 750 unités anti-Xa par voie cutanée, à raison de deux ou trois fois par jour.

Les taux anti-Xa plasmatiques visés sont $\leq 1,0$ unité anti-Xa/ml 5 à 10 minutes après le bolus, et sont compris entre 0,5 et 0,8 unité anti-Xa/ml pendant la perfusion d'entretien.

Si la durée de vie de l'hémofiltre a été considérablement réduite par la formation de caillots au cours d'un traitement antérieur par l'héparine, il est possible que la vitesse de perfusion doive être plus élevée pendant les premières heures du traitement d'entretien (jusqu'à 600 unités anti-Xa/h). Cette procédure peut être poursuivie jusqu'au rétablissement de la durée de vie du filtre, mais les taux anti-Xa plasmatiques ne doivent pas dépasser 1,0 unité anti-Xa/ml.

Remarque : la thérapie de substitution rénale continue inclut l'hémofiltration continue et l'hémodialyse.

- *Chirurgie vasculaire ou procédure vasculaire invasive :*

Dans les interventions vasculaires ne nécessitant pas de cœur-poumon artificiel, les patients ayant un poids corporel ≤ 90 kg doivent recevoir 2 250 unités anti-Xa en bolus intraveineux avant l'intervention. Chez les patients ayant un poids corporel > 90 kg, un bolus intraveineux de 3 750 unités anti-Xa doit être administré. Au plus tôt 6 heures après l'intervention et à condition qu'une hémostase suffisante ait été obtenue, une perfusion intraveineuse de 150-200 unités anti-Xa/h peut être administrée pendant 5 à 7 jours. Après plusieurs jours de traitement d'entretien intraveineux, les patients peuvent passer à un anticoagulant oral ou à Orgaran 750 unités anti-Xa par voie cutanée, à raison de deux ou trois fois par jour. Les taux anti-Xa plasmatiques visés s'élèvent à 0,5-0,7 unité anti-Xa/ml 5 à 10 minutes après le bolus, et sont compris entre 0,5 et 0,8 unité anti-Xa/ml pendant la perfusion.

Remarque :

- Les interventions vasculaires comprennent : le pontage artériel périphérique, l'endartérectomie, la réparation d'anévrisme et la thrombectomie. Les interventions vasculaires invasives comprennent l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (PTCA) (avec ou sans pose d'une endoprothèse), la pose/le retrait d'un cathéter à pompe à ballonnet intra-aortique ou d'un filtre cave, le cathétérisme cardiaque/l'angiographie, la mise en place d'un pontage artérioveineux, etc.
 - Si l'angioplastie est effectuée dans les 6 heures qui suivent le cathétérisme cardiaque pour laquelle ce schéma d'administration a déjà été instauré, ne pas répéter le bolus intraveineux.
 - Aucun bolus intraveineux supplémentaire n'est nécessaire pour retirer une pompe à ballonnet chez les patients qui reçoivent déjà Orgaran en prévention d'une thrombose lorsque la pompe à ballonnet est en place.
- *Interventions cardio-pulmonaires :*
Orgaran a été utilisé dans le cadre de plus de 130 interventions cardio-pulmonaires impliquant un pontage. Par rapport à d'autres types de chirurgie et par rapport aux autres patients médicaux, la fréquence d'hémorragies postopératoires est relativement élevée. Orgaran ne peut être neutralisé par la protamine ni par l'un des autres antagonistes habituellement utilisés pour enrayer les hémorragies. Par conséquent, son utilisation est principalement recommandée en prophylaxie postopératoire chez ces patients (voir ci-dessous) ; ce médicament peut uniquement être utilisé durant les interventions chirurgicales chez les patients pour lesquels aucun autre antithrombotique n'est disponible et dans le cas où l'opération ne peut être différée jusqu'à la disparition des anticorps anti-TIH de la circulation (lorsque l'héparine peut à nouveau être utilisée juste avant l'intervention) (voir rubrique 4.4).

En cas d'utilisation dans le cadre d'un pontage, il faut administrer pendant l'intervention, après la thoracotomie, une dose de 125 unités anti-Xa/kg de poids corporel par voie intraveineuse. Parallèlement, on ajoutera 3 unités anti-Xa/ml de liquide d'amorçage (« priming fluid ») dans la machine permettant la circulation extra-corporelle. Après raccordement au cœur-poumon artificiel, une perfusion intraveineuse de 7 unités anti-Xa/kg de poids corporel doit être instaurée et poursuivie jusqu'à environ 45 minutes avant la fin prévue de la procédure de pontage. En cas de formation de caillots pendant la phase intra-opératoire, on peut administrer 1250 unités anti-Xa en bolus intraveineux (750 unités anti-Xa pour un poids inférieur à 55 kg) ; toutefois, s'il reste moins d'une heure avant la fin de la procédure de pontage, il convient d'être particulièrement attentif afin d'assurer une hémostase chirurgicale.

Dans le cas où Orgaran ou un autre antithrombotique est utilisé pendant l'intervention cardiopulmonaire et où une prophylaxie thrombotique postopératoire s'avère également nécessaire, on peut, dès qu'une hémostase suffisante est atteinte (généralement 6 à 12

heures après l'intervention), administrer (à nouveau) Orgaran par voie sous-cutanée à une dose de 1 500 à 2 250 unités anti-Xa, répartie en plusieurs administrations ou sous forme de perfusion intraveineuse de 150 à 200 unités anti-Xa/h.

Il n'est généralement pas nécessaire de surveiller les concentrations anti-Xa plasmatiques lors du suivi du patient pendant l'opération. Si nécessaire, on peut prélever un échantillon avant l'administration d'Orgaran, un échantillon 10 minutes après le bolus post-thoracotomie, 10 minutes après raccordement du cœur-poumon artificiel, deux échantillons pendant l'intervention et un échantillon en salle de réveil pour surveiller les taux anti-Xa plasmatiques.

Ces mesures aideront tout au moins à mettre en rapport le degré de saignements intra- et postopératoires avec le niveau d'activité anti-Xa à ce moment. Idéalement, l'activité plasmatique anti-Xa, évaluée au moyen d'un test approprié et d'une courbe de référence correcte d'Orgaran, doit être comprise entre maximum 1,5 et 2,0 unités anti-Xa/ml ; pendant l'intervention, elle ne peut pas descendre à des valeurs nettement inférieures à 0,8 unité anti-Xa/ml. Toutefois, la réponse interindividuelle des patients aux mêmes doses s'est avérée variable ; l'activité anti-Xa plasmatique se situait entre 0,5 et 2,5 unités anti-Xa/ml, un résultat qui peut être imputable aux différentes méthodes de test. Néanmoins, la réponse intra-individuelle d'un patient, dont la valeur de base correspond au taux enregistré avant l'administration d'Orgaran, constitue une information fiable pour les modifications observées.

Orgaran a été utilisé avec succès dans la chirurgie de pontages aorto-coronariens sans cœur-poumon artificiel, mais le schéma posologique optimal n'a pas été déterminé.

- *Hémodialyse rénale intermittente :*

En cas d'insuffisance rénale, les effets anticoagulants d'Orgaran peuvent s'accumuler, provoquant des saignements. Ce problème peut être évité en adaptant la dose à l'activité anti-Xa plasmatique déterminée lors de la dialyse précédente. Après 3 à 5 dialyses, la dose pré-dialytique diminue généralement pour atteindre un niveau stable.

(1) tous les deux jours ou moins fréquemment : 3 750 unités anti-Xa (chez les patients d'un poids corporel < 55 kg, 2 500 unités anti-Xa), en bolus intraveineux juste avant chacune des deux premières hémodialyses. Avant chaque dialyse, un prélèvement sanguin doit être effectué afin de déterminer les taux anti-Xa plasmatiques ; le résultat sera utilisé pour déterminer la dose d'Orgaran à administrer lors de la dialyse suivante. Si les taux plasmatiques d'anti-Xa sont inférieurs à 0,3 unité/ml, la dose pour la troisième dialyse ou pour les dialyses suivantes doit être réduite à 3 000 unités (2 000 unités anti-Xa chez les patients de moins de 55 kg). Si les taux plasmatiques d'anti-Xa sont compris entre 0,3 et 0,35 unité/ml, la dose doit être réduite à 2 250 unités anti-Xa (1 500 unités anti-Xa pour les patients de moins de 55 kg de poids corporel). Si les taux anti-Xa plasmatiques sont compris entre 0,35 et 0,40 unité/ml, la dose doit être réduite à 2 000 unités anti-Xa (1 500 unités anti-Xa pour les patients de moins de 55 kg de poids corporel). Si les taux anti-Xa plasmatiques sont supérieurs à 0,4 unité anti-Xa/ml, ne pas administrer Orgaran avant la dialyse. Toutefois, si des dépôts de fibrine se forment dans le piège à bulles (« bubble chamber »), on peut administrer au patient une dose de 1 500 unités anti-Xa (indépendamment de son poids corporel). Si une dose d'Orgaran n'a pas pu être administrée en raison d'une activité anti-Xa plasmatique trop importante avant la dialyse, la dose à administrer avant la dialyse suivante est la même que celle utilisée pour la dialyse précédant immédiatement la dose non administrée.

Pendant la dialyse, les taux anti-Xa plasmatiques doivent se situer entre 0,5 et 0,8 unité anti-Xa/ml.

(2) quotidiennement : 3 750 unités anti-Xa (2 250 unités anti-Xa chez les patients de moins de 55 kg de poids corporel) en bolus intraveineux juste avant la première dialyse et 2 250 unités anti-Xa (2 000 unités anti-Xa chez les patients de moins de 55 kg de poids corporel) juste avant la seconde dialyse. Avant chaque dialyse, un prélèvement sanguin doit être effectué afin de déterminer les taux anti-Xa plasmatiques ; le résultat

sera utilisé pour déterminer la dose à administrer lors de la troisième dialyse et des dialyses suivantes. Si les taux plasmatiques d'anti-Xa sont inférieurs à 0,3 unité anti-Xa/ml, la dose utilisée pour la troisième dialyse ou pour les dialyses suivantes doit être réduite à 3 000 unités anti-Xa (2 000 unités anti-Xa chez les patients de moins de 55 kg de poids corporel). Si les taux anti-Xa plasmatiques sont compris entre 0,3 et 0,35 unité anti-Xa/ml, la dose doit être réduite à 2 250 unités anti-Xa (1 500 unités anti-Xa pour les patients de moins de 55 kg de poids corporel). Si les taux anti-Xa plasmatiques sont compris entre 0,35 et 0,40 unité/ml, la dose doit être réduite à 2 000 unités anti-Xa (1 500 unités anti-Xa pour les patients de moins de 55 kg de poids corporel). Si les taux anti-Xa plasmatiques sont supérieurs à 0,4 unité anti-Xa/ml, ne pas administrer Orgaran avant la dialyse. Toutefois, si des dépôts de fibrine se forment ensuite dans le piège à bulles (« bubble chamber »), on peut administrer au patient une dose de 1 500 unités anti-Xa (indépendamment de son poids corporel). Si une dose d'Orgaran n'a pas pu être administrée en raison d'une activité anti-Xa plasmatique trop importante avant la dialyse, la dose à administrer avant la dialyse suivante est la même que celle utilisée lors de la dialyse précédant immédiatement la dose non administrée.

- *Doses pour le rinçage :*
Diluer une ampoule d'Orgaran dans 50 ml de solution saline. Utiliser, si nécessaire, 5 à 10 ml de cette solution pour le rinçage de cathéters/chambres d'injection intravasculaires.
- *Traitement de l'enfant (jusqu'à 17 ans et poids < 55 kg) :*
L'expérience acquise dans la population pédiatrique avec Orgaran se limite à une utilisation chez 36 enfants âgés de 2 semaines à 17 ans. Des schémas posologiques ont été généralisés sur la base de l'expérience acquise à ce jour, mais même des enfants du même âge et d'un même poids peuvent réagir différemment à la dose administrée. Dès lors, la posologie doit être déterminée en fonction de la réponse anti-Xa plasmatique et en visant un équilibre entre l'efficacité souhaitée et le risque de saignement.

Situation clinique	Catégorie d'âge	Posologie ¹	Activité plasmatique anti-Xa
Prophylaxie	≤ 2 ans 7-17 ans	8-144 U/kg/jour 20-25 U/kg/jour	0,1-0,4 U/ml
Traitement	≤ 2 ans 7-17 ans	aucune donnée bolus IV 30 U/kg + 29-130 U/kg/jour	0,4-0,7 U/ml après bolus IV 0,4-0,8 U/ml à l'équilibre
Cathétérisme cardiaque	≤ 2 ans 7-17 ans	bolus IV 48-120 U/kg aucune donnée	0,5-0,7 E/ml après bolus
Hémodialyse	≤ 2 ans 7-17 ans	aucune donnée bolus IV 27-86 U/kg	0,5-0,8 U/ml pendant la dialyse
DPCA ²	≤ 2 ans 7-17 ans	5-43 U/kg/jour aucune donnée	
Chirurgie cardiaque	≤ 2 ans 7-17 ans	350 U/kg/opération > 150-311 U/kg/ opération	0,8-2,0 U/ml pendant l'opération

¹ U = unité anti-Xa

² Dialyse péritonéale ambulatoire continue

- *Passage à des anticoagulants oraux (anti-vitamine K) chez les patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH)*

Le passage à des anticoagulants oraux (ACO) est possible après des schémas posologiques sous- cutanées et intraveineux. Toutefois, un tel traitement ne sera instauré qu'après avoir obtenu un contrôle antithrombotique suffisant au moyen d'Orgaran.

(1) Orgaran 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée, deux ou trois fois par jour: on peut commencer à administrer les anticoagulants oraux (ACO) 72 à 96 heures avant d'interrompre le traitement par Orgaran, de façon à ce que le temps de prothrombine, le Thrombotest ou l'INR (rapport normalisé international) puissent atteindre des valeurs thérapeutiques.

(2) Orgaran 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée, deux ou trois fois par jour : lors de l'instauration d'anticoagulants oraux (ACO), la dose d'Orgaran doit être ramenée à 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée deux ou trois fois par jour, et la procédure doit être suivie conformément à l'étape (1).

(3) Perfusion intraveineuse d'Orgaran : les anticoagulants oraux peuvent être administrés avec la perfusion (vitesse maximale de 300 unités anti-Xa/heure), qui doit être arrêtée lorsque l'INR atteint les valeurs cibles requises. En cas de risque hémorragique élevé, on doit soit (a) arrêter la perfusion et commencer à administrer 750 unités d'Orgaran par voie sous-cutanée deux ou trois fois par jour, puis commencer les anticoagulants oraux 24 heures plus tard selon la procédure (1), soit (b) arrêter la perfusion, ne pas administrer Orgaran et commencer les anticoagulants oraux 12 heures plus tard.

4.3 Contre-indications

- accident vasculaire cérébral au cours des trois mois précédents.
- hémorragie à un stade actif non contrôlée.
- hypertension sévère non contrôlée.
- rétinopathie diabétique.
- endocardite bactérienne aiguë.
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- chez les patients qui ont reçu de l'héparine pour un traitement curatif plutôt que préventif, l'anesthésie locorégionale est contre-indiquée pendant les opérations chirurgicales programmées.
- Ictère hépatique associé à un temps de Quick > 1,3 fois à la valeur normale
- Lésions au système nerveux central ou chirurgie rachidienne, au cerveau ou ophtalmologique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Orgaran ne peut pas être utilisé lorsqu'un test *in vitro* pour les anticorps induits par l'héparine s'avère positif en présence d'Orgaran chez des patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine ou par des anticoagulants de type héparine, à moins qu'aucun autre traitement antithrombotique approprié ne soit disponible.

L'incidence de réactivité croisée sérologique d'Orgaran avec les anticorps induits par l'héparine avant le début du traitement s'élève à environ 5%. L'incidence de réactivité croisée clinique se développant pendant le traitement par Orgaran est d'environ 3%, et nombre de ces patients obtiennent un résultat négatif au test de réactivité croisée sérologique avant le traitement.

Bien que le risque de thrombocytopénies et de thromboses induites par les anticorps pendant le traitement par Orgaran soit très faible (c.-à-d. réactivité croisée clinique), il est recommandé de contrôler quotidiennement le nombre de plaquettes pendant la première semaine du traitement, puis tous les deux jours pendant la deuxième et la troisième semaine, et ensuite selon une fréquence hebdomadaire à mensuelle. Lorsqu'un test de réactivité croisée préthérapeutique s'avère positif avec Orgaran mais que l'on décide de l'utiliser malgré tout, le nombre de plaquettes doit être contrôlé quotidiennement jusqu'à l'arrêt du traitement par Orgaran.

En cas de survenue d'une thrombocytopénie induite par des anticorps, l'utilisation d'Orgaran doit être arrêtée et il faut envisager un traitement alternatif.

Orgaran ne peut être administré aux patients qui présentent une diathèse hémorragique grave, p. ex. une hémophilie et un purpura thrombocytopénique idiopathique, sauf si les patients souffrent également d'une TIH et si aucun autre traitement antithrombotique approprié n'est disponible.

Orgaran ne peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique sévère, sauf s'ils souffrent également d'une TIH et si autre traitement n'est disponible.

Orgaran ne peut être administré aux patients souffrant d'un ulcère gastro-duodéal évolutif, sauf ce trouble a justifié l'opération.

Orgaran ne peut pas être administré par voie intramusculaire.

Orgaran doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique modérée associée à une altération de l'hémostase, ainsi qu'aux patients souffrant d'ulcères gastro- intestinaux ou d'autres maladies pouvant mener à un risque accru d'hémorragies au niveau d'un organe ou d'une région vitale.

Compte tenu du risque d'hémorragies postopératoires graves chez les patients TIH subissant un pontage cardiopulmonaire, Orgaran n'est pas recommandé lors de cette intervention, sauf si aucun autre traitement antithrombotique n'est disponible.

Orgaran contient du sulfite de sodium. Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

On remarquera que le rapport entre les unités anti-Xa d'Orgaran et son efficacité clinique est

différent de celui observé pour l'héparine et les héparines de bas poids moléculaire.

Chez les patients qui subissent une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une ponction lombaire, l'utilisation prophylactique d'héparine peut très exceptionnellement s'accompagner d'hématomes épiduraux ou spinaux, qui provoquent une paralysie prolongée ou permanente. Le risque est accru en cas d'utilisation d'un cathéter épidural ou spinal pour anesthésie, en cas d'utilisation simultanée de médicaments influençant la coagulation, comme les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les agents antiplaquettaires et les anticoagulants, ainsi qu'en cas de ponction traumatique ou répétée.

Lorsqu'on doit prendre une décision concernant l'intervalle entre la dernière administration d'héparine à des doses prophylactiques et le placement ou le retrait d'un cathéter péridural ou spinal, on doit tenir compte des caractéristiques du produit et du profil du patient. Il convient d'attendre au moins quatre heures avant d'administrer la dose suivante. Il faut attendre que la procédure chirurgicale soit terminée pour recommencer l'administration.

Lorsqu'un médecin décide d'administrer un anticoagulant dans le cadre d'une anesthésie péridurale ou rachidienne, une extrême vigilance et une surveillance fréquente sont requises pour détecter tout signe ou symptôme de trouble neurologique, tel que dorsalgies, troubles sensoriels et moteurs (insensibilité et faiblesse des membres inférieurs) et dysfonctionnement de l'intestin ou de la vessie. Le personnel soignant doit être formé à détecter de tels signes et symptômes. Les patients doivent être invités à informer immédiatement leur médecin ou infirmier(ère) s'ils présentent un de ces signes.

Lorsque l'on soupçonne des signes ou symptômes d'hématome épidural ou spinal, un diagnostic urgent et un traitement, incluant une décompression de la moelle épinière, sont requis.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Orgaran peut être utilisé en même temps que des anticoagulants oraux, des médicaments qui influencent la fonction plaquettaire (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens par ex.), des thrombolytiques ou des médicaments potentiellement ulcérogènes (tels que des corticostéroïdes), mais la prudence reste de mise.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet d'Orgaran sur les tests de la fonction thyroïdienne.

Seules des études d'interactions sur les adultes ont été menées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Orgaran a été utilisé dans le cadre de plus de 60 grossesses (traitement débuté au cours du premier trimestre pour près de 50% des grossesses, au cours du deuxième trimestre pour environ 20% des grossesses et au cours du troisième trimestre pour 25% des grossesses. Chez un petit nombre de patientes, on ne connaît pas le trimestre pendant lequel le traitement a été débuté). Globalement, Orgaran a été utilisé avec succès.

Dans les cinq cas où l'on a testé l'activité anti-Xa dans le sang du cordon ombilical humain, aucune activité anti-Xa n'a été décelée.

Des précautions doivent être prises lorsque ce médicament est prescrit aux femmes enceintes. Lorsque les autres traitements antithrombotiques sont inacceptables pour des raisons médicales (p. ex. patients TIH), Orgaran peut être utilisé.

Allaitement

Dans les cinq cas où les échantillons de lait maternel ont été testés en vue de déterminer l'activité anti-Xa, seules des quantités négligeables de cette activité ont été mises en évidence (ces quantités sont en principe hydrolysées dans l'estomac de l'enfant et sont ainsi rendues inoffensives).

Bien que les données disponibles soient limitées, Orgaran peut être utilisé pendant l'allaitement lorsque les autres traitements antithrombotiques sont inacceptables pour des raisons médicales (p. ex. patients TIH).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On ne connaît aucun effet d'Orgaran susceptible d'influencer l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Orgaran peut augmenter le risque d'hémorragie.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés suivant un ordre de sévérité décroissant.

	Fréquent (≥ 1/100 à 1/10 patients)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à 1/100 patients)	Rare (≥ 1/10000 à <1/1000 patients)
Affections hématologiques et du système lymphatique	thrombocytopénie*, thrombocytopénie induite par l'héparine		thrombocytopénie auto-immune
Affections du système immunitaire		hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	purpura, éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse, prurit, urticaire	éruption cutanée généralisée, éruption maculo-vésiculaire, éruption cutanée au site d'injection ou de perfusion, éruption maculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		réaction au site d'injection	lieu d'injection (inj.) : - saignement - gêne - hypersensibilité - irritation - sensation de froid - prurit Lieu d'injection <u>ou</u> de perfusion : - érythème - douleur - gonflement - sensation de chaleur site de perfusion :

			- hématomes - réaction
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	hémorragie postopératoire	hématome postopératoire saignement périopératoire	saignement au site d'incision, hémorragie anastomotique

* Une thrombocytopénie induite par les anticorps, telle qu'elle peut être provoquée par l'héparine (de bas poids moléculaire), a été observée lors de l'utilisation d'Orgaran, mais uniquement chez les patients déjà sensibilisés à l'héparine ou à l'héparine de bas poids moléculaire (voir rubrique 4.4).

Remarque : Ces termes ont été codés selon la version 8.1 du dictionnaire MedDRA

Tous les termes mentionnés dans la rubrique ci-dessus ainsi que les termes synonymes (de sévérité identique ou moindre), codés selon le dictionnaire MedDRA, sont considérés comme 'mentionnés'.

Tous les saignements sont des effets indésirables mentionnés d'Orgaran. Cela implique également que les symptômes ou les signes qui sont clairement liés à un saignement (p. ex. anémie, diminution de l'hémoglobine, des érythrocytes et de l'hématocrite, perte de connaissance, fatigue, tamponnade), sont des effets indésirables mentionnés.

Dans de très rares cas, on a mentionné la survenue d'hématomes épiduraux et spinaux lors de l'utilisation prophylactique d'héparine dans le cadre d'anesthésies péridurales ou rachidiennes et lors de ponctions lombaires.

De tels hématomes ont entraîné des troubles neurologiques de différents degrés, incluant une paralysie prolongée ou permanente (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
ou
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

En cas d'hémorragie grave non causée par un problème chirurgical, il convient d'interrompre l'administration d'Orgaran et il faut envisager une transfusion de plasma frais congelé, ou une plasmaphérèse si l'hémorragie ne peut être contrôlée. Bien que la protamine neutralise partiellement l'activité anticoagulante d'Orgaran, la pertinence de son utilisation pour arrêter l'hémorragie n'est pas clairement établie et son utilisation ne peut donc pas être recommandée. Les effets d'Orgaran sur l'activité anti-Xa ne peuvent actuellement pas être antagonisés par un médicament connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotique, groupe des héparines.

Code ATC : B01AB09.

L'efficacité antithrombotique du danaparoïde sodique a été démontrée à la fois dans le cadre des modèles animaux et dans les études menées chez l'homme. Aux doses thérapeutiques recommandées, le danaparoïde sodique n'a aucun effet ou qu'un effet limité sur la formation du thrombus blanc, la fonction plaquettaire et l'agrégation plaquettaire, et aucun effet significatif sur le temps de saignement.

On a occasionnellement observé un allongement du temps de saignement après administration de doses élevées intraveineuses ou sous-cutanées.

Le danaparoïde sodique présente une faible activité anticoagulante dans les tests de coagulation, tels que le temps de prothrombine, le temps de céphaline activée, le temps de céphaline-kaolin et le temps de thrombine, et se caractérise par une courbe dose-effet très plane jusqu'à des doses relativement élevées.

L'étape finale de la coagulation, la conversion du fibrinogène en fibrine, dépend notamment de la production de thrombine, à laquelle le facteur Xa et la thrombine contribuent largement. Le profil anticoagulant du danaparoïde sodique se caractérise par un rapport élevé pour l'activité anti-facteur Xa/antithrombine, se traduisant par une inhibition efficace de la production de thrombine et de la formation du thrombus. L'activité anti-Xa dépend de la thrombine et n'est pas inactivée par les facteurs endogènes de neutralisation de l'héparine. La faible activité antithrombine dépend aussi bien du co-facteur II de l'héparine que de l'antithrombine. Des études animales ont montré que la fraction sulfate d'héparane de faible affinité pour l'antithrombine - quoique dénuée d'effets significatifs sur les facteurs de coagulation Xa et IIa *in vitro* - contribue de manière substantielle à l'activité antithrombotique ; ceci s'explique seulement partiellement par un effet inhibiteur sur l'activation thrombine-dépendante du facteur de coagulation IX.

Orgaran présente une faible réactivité croisée sérologique (environ 5%) avec l'anticorps induit par l'héparine. Cette observation peut s'expliquer par l'absence d'héparine dans Orgaran, ainsi que par son faible degré de sulfatation et par sa charge négative (voir rubrique 4.4). Il a également été démontré qu'Orgaran influence l'interaction entre les anticorps antiplaquettaires induits par l'héparine et leur cible, ce qui réduit le potentiel d'activation plaquettaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Étant donné que l'on ne dispose d'aucune méthode d'analyse chimique spécifique, les études pharmacocinétiques sont essentiellement basées sur la cinétique des activités anticoagulantes pertinentes du danaparoïde sodique. Dans les modèles animaux, l'évolution dans le temps de l'activité inhibant la production de thrombine et de l'activité antithrombotique du danaparoïde sodique était fortement liée ; toutefois, l'élément le plus facile à mesurer est l'effet sur l'activité anti-Xa plasmatique. La biodisponibilité absolue du danaparoïde sodique, évaluée d'après son effet sur l'activité anti-Xa plasmatique après administration sous-cutanée, est proche de 100%. Chez l'homme, les concentrations plasmatiques maximales de l'activité anti-Xa sont atteintes en 4 à 5 heures environ.

Les demi-vies d'élimination de l'activité anti-Xa plasmatique et de l'activité inhibitrice de la production de thrombine sont respectivement d'environ 25 et 7 heures, tant après administration sous-cutanée qu'intraveineuse, indépendamment de la posologie, de l'âge et du sexe. L'état d'équilibre de l'activité anti-Xa plasmatique est habituellement atteint dans les 4 à 5 jours suivant l'administration. Mesuré par l'activité d'inhibition de la production de thrombine, l'état d'équilibre est atteint plus tôt, à savoir dans un délai de 1 à 2 jours.

Le danaparoïde sodique est principalement éliminé par clairance rénale et des études montrent que le foie ne joue aucun rôle dans son métabolisme. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie d'élimination de l'activité anti-facteur Xa plasmatique est allongée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène pour Orgaran.

Chez le cochon d'Inde, le passage placentaire s'est avéré extrêmement faible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfite de sodium, chlorure de sodium, acide chlorhydrique jusqu'à pH 7 et eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Lorsqu'Orgaran est administré en bolus intraveineux ou en perfusion, il doit l'être séparément et ne pas être mélangé à d'autres médicaments. Orgaran est cependant compatible avec des perfusions mentionnées à la rubrique 6.6, et peut donc être ajouté à celles-ci.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité physico-chimique d'Orgaran en cours d'utilisation, dilué dans les liquides de perfusion classiques, a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 15 et 25°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C et conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne

pas congeler

Pour les conditions de conservation de la solution diluée, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Orgaran est disponible en ampoules en verre de 1 ml contenant 750 unités anti-Xa (0,6 ml) de danaparoïde sodique par ampoule (1 250 unités anti-Xa/ml).

L'emballage contient 10 ou 20 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Orgaran est compatible avec - et peut donc être ajouté à - des liquides de perfusion contenant du sérum physiologique (0,9 %), du dextrose (5 %), du sérum physiologique avec du dextrose, de la solution de Ringer ou de la solution de Ringer-lactate.

Il est recommandé de jeter le produit si son aspect visuel s'est modifié ou si l'emballage extérieur est endommagé.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatis Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE165846

LU : 2005108274

- 0239703 : 1*10 AMP. 0,6 ML

- 0265751 : 1*20 AMP. 0,6 ML

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 juin 1994

Date de dernier renouvellement : 03 octobre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2023

Date d'approbation du texte : 10/2023